

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 8 月 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 2 2 7 2 2 7

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

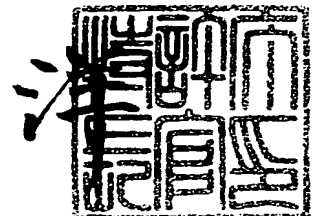
J P 2 0 0 4 - 2 2 7 2 2 7

出 願 人
Applicant(s): 株式会社中国伝統医学教育センター
中 島 宏

2 0 0 5 年 8 月 2 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川

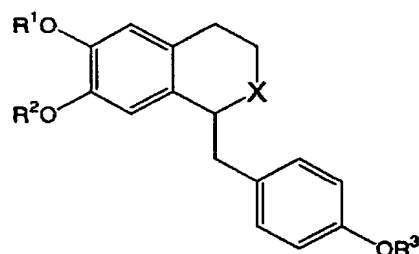


【書類名】	特許願
【整理番号】	JP-14715
【提出日】	平成16年 8月 3日
【あて先】	特許庁長官 小川 洋 殿
【国際特許分類】	A61K 31/47
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県神戸市西区井吹台東町2-1-1-1301
【氏名】	棚橋 孝雄
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県宝塚市山本東1-11-19
【氏名】	山田 潤
【発明者】	
【住所又は居所】	京都府宇治市槇島町園場80-4
【氏名】	中島 宏
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県西宮市松生町9番2号
【氏名】	孫 樹建
【特許出願人】	
【住所又は居所】	大阪市北区西天満二丁目3番14号
【氏名又は名称】	株式会社中国伝統医学教育センター
【特許出願人】	
【住所又は居所】	京都府宇治市槇島町園場80-4
【氏名又は名称】	中島 宏
【代理人】	
【識別番号】	100065226
【弁理士】	
【氏名又は名称】	朝日奈 宗太
【電話番号】	06-6943-8922
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	001627
【納付金額】	16,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1
【物件名】	委任状 1
【援用の表示】	平成16年8月3日提出の包括委任状

【請求項 1】

有効成分として、少なくとも 1 つの一般式 (I) :

【化 1】



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、 X は、 NR^4 または $N^+R^5R^6Y$ (式中、 R^4 は水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、 Y はハロゲン化物イオン、水酸化物イオンまたは硫酸化物イオンである) である)

で表わされるベンジルイソキノリン誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を含有する向精神薬。

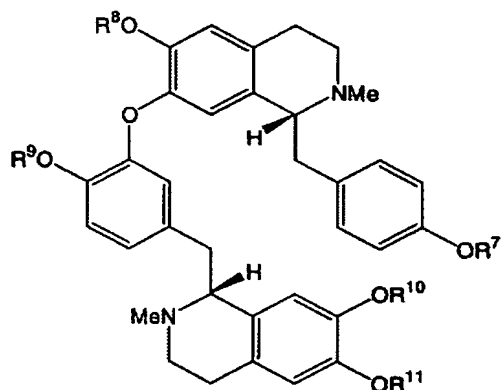
【請求項 2】

向精神作用が、統合失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される少なくとも 1 つの症状を予防および／または軽減する作用、および／または鎮静作用である請求項 1 または 2 記載の向精神薬。

【請求項 3】

有効成分として、少なくとも 1 つの一般式 (II) :

【化 2】



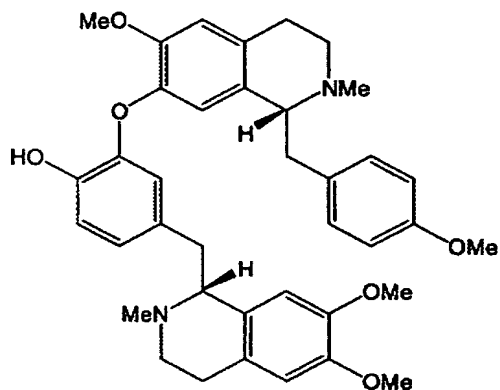
(式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である)

で表わされるビスベンジルイソキノリン誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を含有する、統合失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される症状を予防および／または軽減するための向精神薬。

【請求項 4】

一般式 (II) で表わされる化合物がネフェリン:

【化 3】

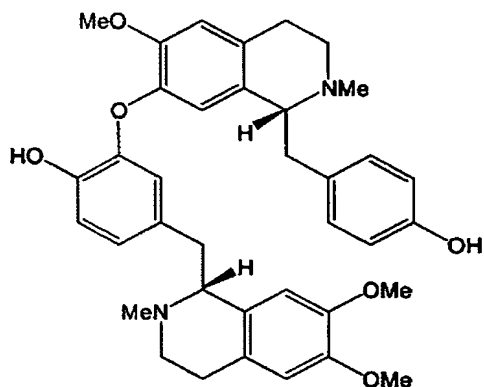


である請求項 3 記載の向精神薬。

【請求項 5】

一般式 (II) で表わされる化合物がリエンシニン：

【化 4】

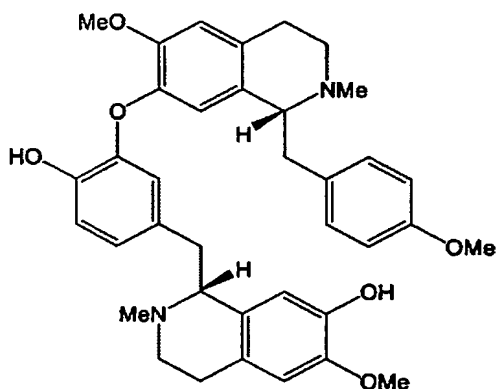


である請求項 3 記載の向精神薬。

【請求項 6】

一般式 (II) で表わされる化合物がイソリエンシニン：

【化 5】



である請求項 3 記載の向精神薬。

【請求項 7】

請求項 1 記載の一般式 (I) で表わされる化合物を含有することを特徴とする、向精神用健康食品。

【請求項 8】

- ・ 請求項の記載の一般式(11)に表わされる化合物を含有することを特徴とする、乳口不調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される症状を予防および／または軽減するための健康食品。
- ・

【請求項 9】

飲料またはドリンク剤である請求項 6 または 7 記載の健康食品。

【発明の名称】 ベンジルイソキノリン誘導体またはビスベンジルイソキノリン誘導体を含有する向精神薬および健康食品

【技術分野】

【0001】

本発明は、蓮子心由来のベンジルイソキノリン誘導体またはビスベンジルイソキノリン誘導体を含有する向精神薬および健康食品に関する。

【背景技術】

【0002】

近年のストレス社会を反映し、精神疾患は増加の一途をたどっている。精神疾患は社会への適応が困難になるため、社会的な問題であるとともに、医療経済的にも重要な問題となっている。精神活動や行動に変化をもたらすことを主要な薬理作用とする薬物を向精神薬と称しているが、向精神薬は統合失調症治療薬、気分安定薬、抗鬱薬、抗不安薬、睡眠薬、鎮静薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、嫌酒薬、抗パーキンソン病薬、抗痴呆薬などに分類され、それぞれ作用機序が異なる薬剤が開発され、各種の精神疾患治療に用いられている。

【0003】

近年とくに広く知られ、社会的に重大な問題となってきた不安障害を例に取るならば、恐怖症性不安障害、広場恐怖、社会恐怖、パニック障害、全般性不安障害、強迫性障害、特定の恐怖症、他の不安障害に分類されるが、これらは互いに合併することもしばしばである。

【0004】

また、鬱病の症状としては、抑うつ状態、アンヘドニア、精神運動抑制、思考／認知のゆがみ、不安と焦燥、自律神経症状などが挙げられる。

【0005】

統合失調症とは、思考や行動、感情を1つの目的に沿ってまとめていく能力、すなわち統合する能力が長期間にわたって低下し、その経過中にある種の幻覚、妄想、ひどくまとまりのない行動が見られる病態であるが、うつ病や引きこもり、適応障害などと区別しにくいことがあり、確定診断は幻覚、妄想などの症状によって下される。しかし、この病気の原因は充分明らかにされておらず、単一の疾患であることにさえ疑いが向けられている。

【0006】

前記症状の治療薬の例としては、抗鬱薬として現在使用されているものとして、イミプラミン、クロミプラミン、トリミプラミンなどの三環系抗鬱薬、マプロチリン、ミアンセリンなどの四環系抗鬱薬、トリアゾロピリジン系のトラゾドン、ベンズケトオキシム系の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であるフルボキサミンなどが挙げられる。

【0007】

また、睡眠剤としては、古くはバルビツール系睡眠薬があり、その後トリアゾラム、エチゾラム、プロチゾラム、フルニトロラゼエピン、ニトラゼパム、クアゼパム、ゾピクロンゾルピデム等のベンゾジアゼピン系睡眠薬が登場した。さらに抗不安薬としては、上記ベンゾジアゼピン系の薬剤やSSRIと称されるフルボキサミンやパロキセチンなどが推奨されてきている。

【0008】

統合失調症の治療薬については、従来は脳内のドーパミン神経系に作用する薬物が用いられてきたが、副作用としての錐体外路障害（パーキンソン症候群）、すなわち動物実験系においてカタレプシーとして観測される副作用が問題となっている。最近ではセロトニン神経系にも作用する非定型抗精神病薬が導入され、治療効果を高めている。また従来から使用されている別の治療薬としては、緩和精神安定薬ともよばれ、主として、脳の視床、海馬、扁桃核などの大脳辺縁系に作用して、不安や緊張などの情動面の障害を選択的に

以昔し、また日押仲經伯動の父に効本を授けられている。ハシノシノセシノルロ物ヤノザピロン系化合物が代表的な治療薬である。しかし、運動協調性障害、カタレブシー惹起やストリキニーネ／ピクロトキシン誘導の痙攣作用などの副作用などの問題も残されている。

【0009】

しかし、三環系あるいは類似の環状抗鬱薬では、抗コリン作用である口渇、目の調節障害（霧視）、便秘、排尿困難、抗ヒスタミン作用に起因するとされる体重増加、抗アドレナリン作用といえる低血圧、めまい、ふらつき、そしてさらに心毒症などの副作用や過剰摂取による急性中毒等が指摘されている。

【0010】

また、上記SSRI群の薬剤においては副作用がかなり軽減されているとされてはいるが、セロトニン症候群の発症の危険が指摘されている。

【0011】

一方、前記のような中枢神経系の異常に起因する各種の症状を軽減させる為の健康食品としては、例えばセントジョーンズワートが有名で、鬱病に有効であるとされている（非特許文献1）。セントジョーンズワートは、西洋オトギリ草とも云われ、欧州では古くから創傷や神経痛などの治療薬として使われてきたといわれる。近年では健康食品のタブレットとして欧米を中心に、我が国でも広く用いられている。

【0012】

しかしながら、セントジョーンズワートに含まれる成分によって重篤な副作用として光過敏症が表れることが知られているし、また成分中にシクロスポリンの体内動態に影響を及ぼす副作用も知られている。

【0013】

スイレン科の植物であるハス（*Nelumbo nucifera Gaertner*）は古くから、薬膳の食材として、根から花まで広く利用されている。とくに成熟した種子の緑色胚芽（*Nelumbinis embryo*）である蓮子心は、東洋医学では、熱を去る、止血する、精を鈍らせる等の効能を持つとして、熱病、労心吐血、遺精の治療に使用されている（非特許文献2および3）。

【0014】

蓮子心のアルカロイドを中心とした成分研究としては、ベンジルイソキノリンアルカロイド類ならびに、ビスベンジルイソキノリンアルカロイド類の構造決定のデータが報告されている（非特許文献4、5および6）が、ビスベンジルイソキノリンアルカロイドの一種であるネフェリン以外では、薬効に関しての報告はされていない。

【0015】

一方、蓮子心についての最近の薬効研究としては、古くは、西部らによって解熱作用、血圧降下作用、抗精神病作用の記載（非特許文献7）を見いたすが、これら作用については何ら充分なその根拠が示されていない。すなわち、西部らは、(1)蓮子心から4種のアルカロイドを精製単離したこと、(2)血圧降下についての動物試験方法、および(3)4種のアルカロイドのうちの1種であるネフェリンに血圧降下作用を認めたことのみを開示しているものであり、解熱作用および抗精神作用の事実については全くその根拠が示されておらず、また血圧降下作用についても具体的なデータは示されていない（非特許文献7）。

【0016】

また、2002年に2つの報告が日本薬学会でなされた。佐藤らはラットを用いての研究結果から、蓮子心に体温調節機能があることを報告し（非特許文献8）、川嶋らはヒト骨芽細胞の系で蓮子心抽出液の抗骨粗鬆作用を報告している（非特許文献9）。

【0017】

一方、我々はマウスを用いた研究から、蓮子心の一成分であるネフェリンに自発運動抑制作用が認められたことを報告した（非特許文献10）。

【0018】

しかし、蓮子心成分については、上記以外の薬効について報告されている例は知られて

【0019】

【非特許文献1】 リンドレら、ブリティッシュ・メジカル・ジャーナル、313巻（1996年）253頁

【非特許文献2】 「和漢薬百科事典」難波恒雄著、216頁

【非特許文献3】 「中薬大辞典」上海科学技術出版社、小学館編集、（1985年）2750頁

【非特許文献4】 古川ら、薬学雑誌、84巻（1965年）335頁

【非特許文献5】 富田ら、ケミカル・ファーマスーティカル・プレチン、13巻（1965年）39頁

【非特許文献6】 國友ら、フィットケミストリー、12巻（1973年）669頁

【非特許文献7】 西部ら、ジャーナル・オブ・ナチュラル・プロダクツ誌、49巻（1986年）547頁

【非特許文献8】 佐藤ら、日本薬学会第123年会要旨集2 112頁

【非特許文献9】 川島ら、日本薬学会第123年会要旨集2 146頁

【非特許文献10】 伊藤ら、日本生薬学会第50回年会要旨集 116頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明の目的は、天然物由来で、長期に服用しても安全な向精神薬、特には統合失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される少なくとも1つの症状を予防および／または軽減する作用、および／または鎮静作用を有する向精神薬、ならびに健康食品を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0021】

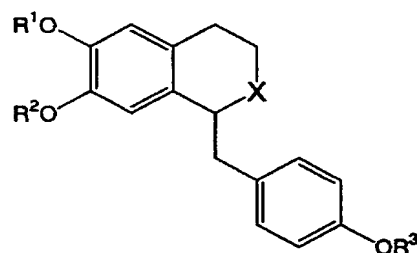
前記の目的で、より安全な中枢神経系作用物質を発見するために鋭意検討した結果、蓮子心より抽出されるベンジルイソキノリン誘導体およびビスベンジルイソキノリン誘導体に、安全性の高い向精神作用を示す物質を見出し、本発明を完成するに至った。

【0022】

したがって、本発明は、有効成分として、少なくとも1つの一般式（I）：

【0023】

【化1】



【0024】

（式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、Xは、 NR^4 または $N^+R^5R^6Y$ （式中、 R^4 は水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、Yはハロゲン化物イオン、水酸化物イオンまたは硫酸化物イオンである）である）

で表わされるベンジルイソキノリン誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を含有する向精神薬に関する。

【0025】

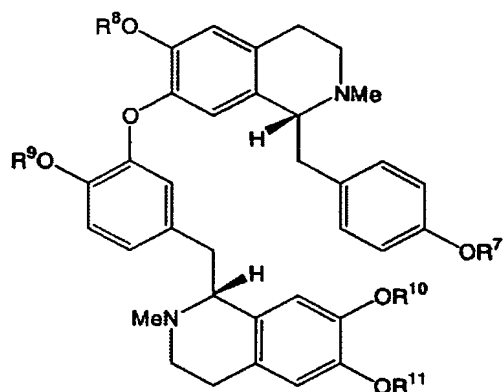
前記向精神薬において、向精神作用が、視覚失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される少なくとも1つの症状を予防および／または軽減する作用、および／または鎮静作用であることが好ましい。

【0026】

本発明はまた、有効成分として、少なくとも1つの一般式(II)：

【0027】

【化2】



【0028】

(式中、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である)

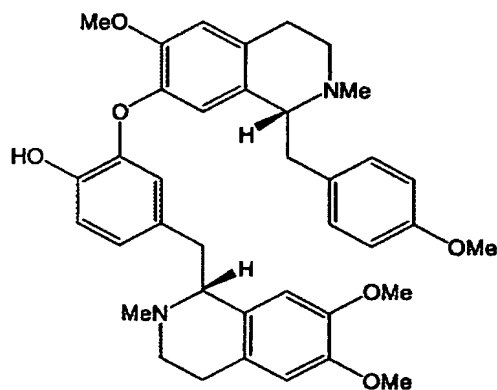
で表わされるビスベンジリソキノリン誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を含有する、統合失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される症状を予防および／または軽減するための向精神薬に関する。

【0029】

前記向精神薬において、一般式(II)で表わされる化合物がネフェリン：

【0030】

【化3】



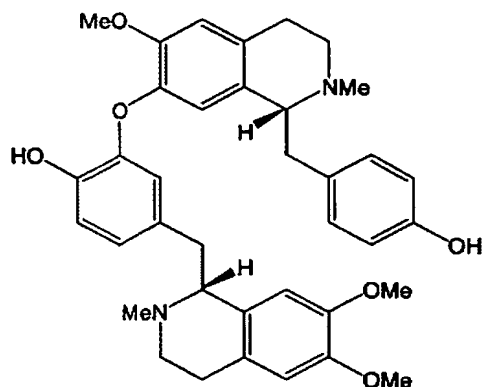
【0031】

であることが好ましい。

【0032】

前記向精神薬において、一般式(II)で表わされる化合物がリエンシニン：

【0033】



【0034】

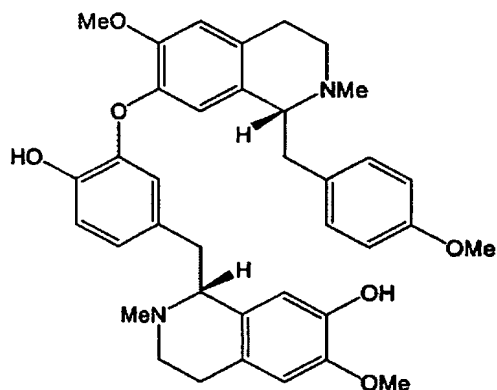
であることが好ましい。

【0035】

前記向精神薬において、一般式(II)で表わされる化合物がイソリエンシニン：

【0036】

【化5】



【0037】

であることが好ましい。

【0038】

本発明はさらに、前記一般式(I)で表わされる化合物を含有することを特徴とする、向精神用健康食品に関する。

【0039】

本発明はまた、前記一般式(II)で表わされる化合物を含有することを特徴とする、統合失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される症状を予防および／または軽減するための健康食品に関する。

【0040】

前記健康食品が飲料またはドリンク剤であることが好ましい。

【発明の効果】

【0041】

本発明によって活性を見出された蓮子心由来のベンジルイソキノリン誘導体およびビスベンジルイソキノリン誘導体は、生体に対して毒性がなく安全性の高い中枢神経系疾患の予防効果を期待できる。また、健康食品、健康飲料としての利用も可能である。

【0042】

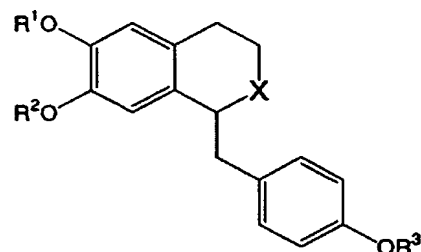
さらに、本発明の向精神薬は、従来の薬剤と比較して副作用がなく、また広範囲な向精神作用に対して活性が見られ、非常に優れたものである。

【0043】

本発明においてペンジルイソキノリン誘導体とは、一般式（I）

【0044】

【化6】



【0045】

（式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、 X は、 NR^4 または $N^+R^5R^6Y$ （式中、 R^4 は水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} のアルキル基であり、 Y はハロゲン化物イオン、水酸化物イオンまたは硫酸化物イオンである）である）

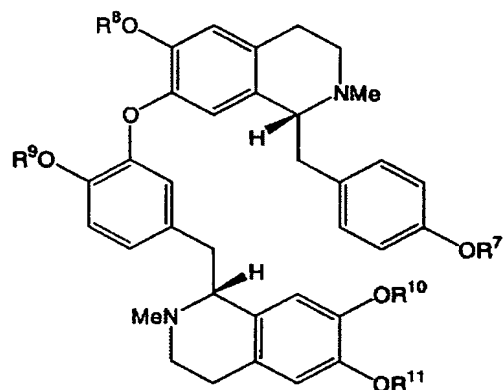
で表される化合物をいう。

【0046】

本発明においてビスペンジルイソキノリン誘導体とは、一般式（II）：

【0047】

【化7】



【0048】

（式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である）

で表わされる化合物をいう。

【0049】

前記式（I）または（II）の化合物において、「置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基」における C_{1-6} のアルキル基としては、たとえば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などの炭素数1～6個の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基などが用いられる。これら C_{1-6} のアルキル基の置換基としては、たとえばハロゲン原子などがあげられる。「置換されていてもよい C_{1-6} のアルキル基」としては、天然の蓮子心に多量に含まれ、食経験があることなどの点からメチル基が好ましい。

【 0 0 5 0 】

前記式 (I) または (II) の化合物において、「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アントリル基などが用いられる。これらアリール基の置換基としては、たとえばハロゲン原子または C_{1-6} のアルキル基などが用いられ、置換されたアリール基としては、たとえば、トレイル基、フェネチル基などがあげられる。

【 0 0 5 1 】

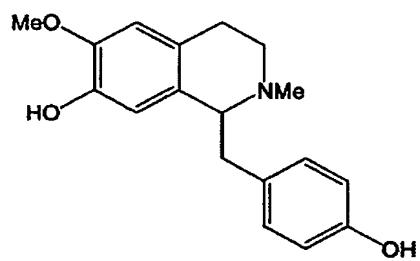
「置換されていてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基としては、フリル基、チオフェニル基、ピロリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラゾニル基、キノリル基、ベンゾチオフェニル基、モルフォリル基などが用いられる。これらヘテロアリール基の置換基としては、たとえばハロゲン原子または C_{1-6} のアルキル基などが用いられる。

【 0 0 5 2 】

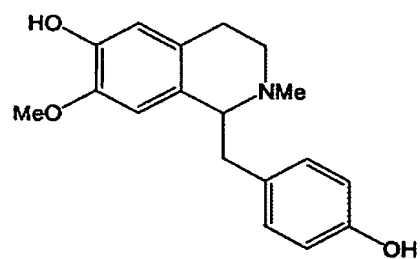
本発明のベンジルイソキノリン誘導体の具体例としては、

【 0 0 5 3 】

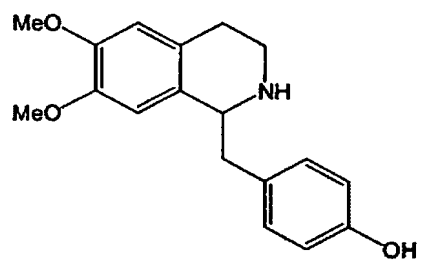
N-メチルコクラウリン



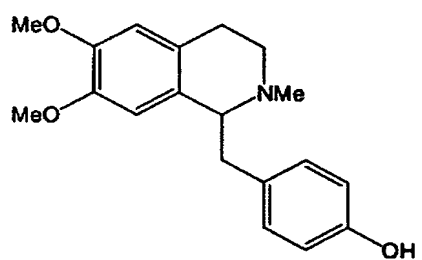
N-メチルイソコクラウリン



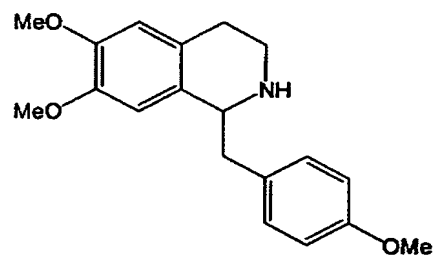
N-ノルアルメパビン



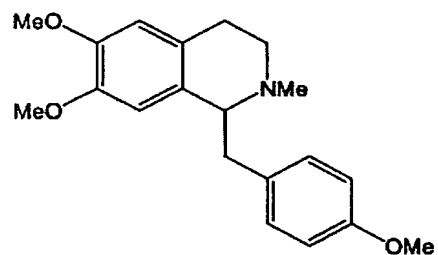
アルメパビン



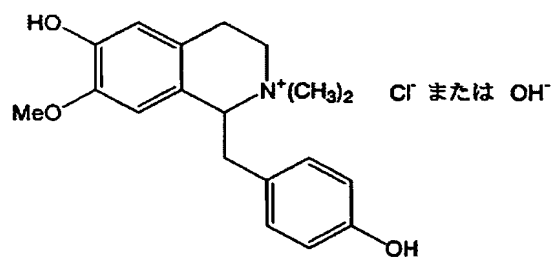
O, O-ジメチルコクラウリン



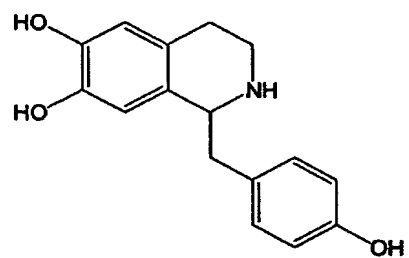
オーメチルアルメパビン



ロータシン



デメチルコクラウリン



【 0 0 5 5 】

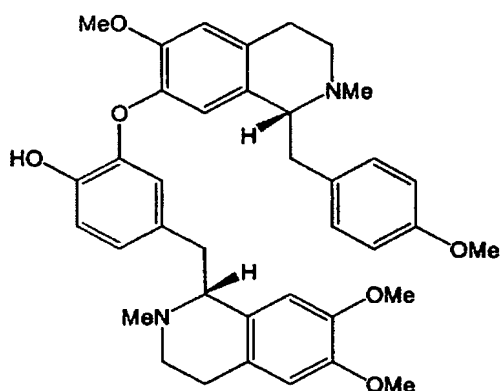
などがあげられるがこれらに限定されるものではない。

【 0 0 5 6 】

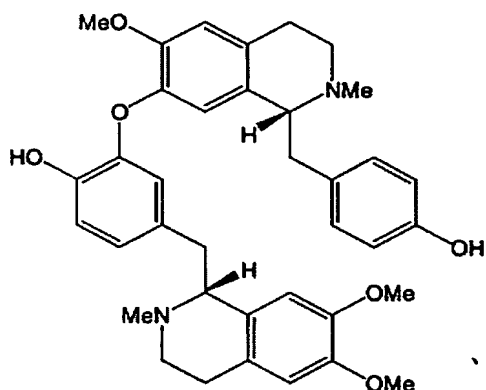
本発明のビスベンジルイソキノリン誘導体の具体例としては、

【 0 0 5 7 】

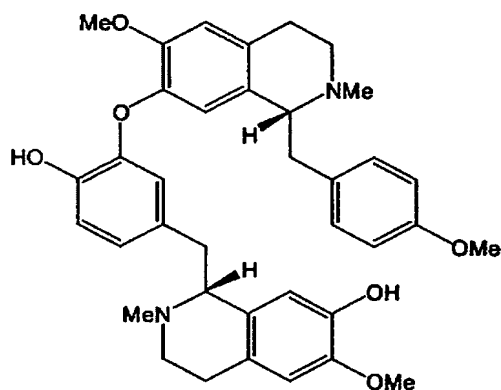
ネフェリン



リエンシニン



イソリエンシニン



【 0 0 5 8 】

などがあげられるがこれらに限定されるものではない。

【 0 0 5 9 】

さらに前記式 (I) または式 (II) の化合物の塩としては、薬学的に許容し得る塩であればどのようなものでも使用することができる。薬学的に許容し得る塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩のいずれも可能であるが、具体的には、塩酸塩、グルコン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、バモ酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、ジ-p-トルオイル酒石酸塩、酢酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、マンデル酸塩な

ことがいわれる。

【0060】

本発明の向精神薬および健康食品に含有される、式(I)および式(II)の化合物は、T. Kametani, S. Takano, J. Chem. Soc. (C), 1969, 298-300およびT. Kametani, H. Yagi, S. Kaneda, Chem. Pharm. Bull. 14(9), 947-980, (1966)に記載された方法と同一の方法、またはこれらと類似の方法により、合成することができる。

【0061】

たとえば、式(I)の化合物は、それぞれ対応する置換基を有するフェネチルアミンとフェニル酢酸とをアミド化し、さらにオキシ塩化リンなどにより環化し、イソキノリン骨格を形成することにより合成することができる。また、必要に応じてイソキノリン骨格のアミンに既知の方法により置換基を導入することもできる。

【0062】

式(II)の化合物は、たとえば、上述の式(I)の如くして得られるイソキノリン骨格を有する誘導体から銅などを触媒とするウルマン反応などのカップリング反応によって、誘導体2分子を縮合させてビスイソキノリン骨格を有する式(II)の化合物を合成することができる。

【0063】

また、本発明の向精神薬および健康食品に含有される、式(I)または式(II)の化合物は、従来の天然物からの抽出技術を使用して蓮子心から抽出したものをを用いることができる。

【0064】

本発明の向精神薬および健康食品において、式(I)の化合物は一種または二種以上を組合わせて用いてもよく、式(II)の化合物も一種または二種以上を組合わせて用いてもよい。さらに、式(I)の化合物と式(II)の化合物を組合わせて用いることもできる。

【0065】

蓮子心から抽出、単離する場合は、たとえば、蓮子心を乾燥させたのち、熱時メタノール、エタノール、含水エタノール、ヘキサンまたはクロロホルムなどの有機溶剤で抽出、濃縮する。また、このようにして得られる抽出物をさらにシリカゲルのような吸着剤に吸着させ、クロロホルム／メタノール混合物を溶離液として、単離精製することができる。また、本発明の式(I)または(II)の化合物を含有する抽出画分は、それ以上精製することなく、混合物の状態で本発明のベンジルイソキノリン誘導体またはジベンジルイソキノリン誘導体として、使用することができる。

【0066】

このように、本発明の式(I)または式(II)の化合物としては、前記のように合成により製造されたものまたは蓮子心から抽出、単離されたもののどちらでも使用することができる。

【0067】

また、本発明の向精神薬および健康食品においては、式(I)または(II)の化合物を有効成分として調製することができるが、該化合物を主成分として含有する蓮子心の抽出物を使用することも可能である。

【0068】

さらに、これらベンジルイソキノリン誘導体およびビスベンジルイソキノリン誘導体を含有する蓮子心は、前述したように古来より摂取されており、安全な食品である。また、蓮子心は、様々な漢方専門店より入手可能であり、たとえば、上海葯材公司(中国上海市延安路110号)などより入手可能である。

【0069】

本発明の向精神薬の投与方法は特に限定されるものではないが、経口、静脈内、筋肉内、皮下、経皮、経粘膜または腹腔内投与などがあり、ヒトでの内服が容易である点から経口投与が好ましい。

【0070】

本発明の向精神薬の剤形としては、種々の剤形が可能であるが、経口投与可能な剤形が好ましい。例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、溶液剤、酒精剤、シロップ剤等があげられるが、これらに限定されない。また、製剤には例えば、賦形剤、着香剤、着色剤、甘味剤、乳化剤、コーティング剤、ビタミンC、抗酸化剤などの薬剤的に許容できる種々の担体を加えることができるが、これらに限定されない。

【0071】

本発明の向精神薬の投与量は、ベンジルイソキノリン誘導体の場合では、成人1日用量として0.1mg~200mg、好ましくは0.1mg~100mgであり、ビスベンジルイソキノリン誘導体の場合では、1mg~2000mg、好ましくは1mg~1000mgである。もちろん、このような投与量は、投与されるヒトの年齢、体重、症状、投与方法等に応じて変化させることもできる。

【0072】

1日当たりの量を数回に分けて投与することもできる。また、他の抗鬱剤や治療法と組み合わせて投与することもできる。

【0073】

本発明のベンジルイソキノリン誘導体を含有する向精神薬は、統合失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される症状を予防および／または軽減すること、または鎮静作用を示すことができる。

【0074】

本発明におけるもう1つの実施態様は、前記式(I)または式(II)の化合物を含有する健康食品を提供することである。

【0075】

本発明において「健康食品」とは、一般的に使用されている用語として、食品のうち「ふつうの食品よりも健康によいと称して売られている食品」のことをさす。現在我が国では、このいわゆる健康食品に関する単独の法律はなく、主に食品衛生法、栄養改善法、薬事法により規制をうけているが、平成13年度4月から保健機能食品制度が創設され、これまでであった特定保健用食品(特保)に加え一部のビタミン・ミネラルに関する栄養成分機能表示ができる「栄養機能食品」という分類ができ、これら全ての食品の総称を意味する。本発明の「健康食品」には、栄養補助食品の定義として、一般的な意味で、「栄養成分を補給し、又は特別の保健の用途に資するものとして販売の用に供する食品のうち、錠剤、カプセル等通常の食品の形態でないもの」などと表現されている、特別の保健の用途に資する「特殊用途食品」が含まれる。

【0076】

本発明の健康食品は、経口摂取できるものであればどのようなものでもよく、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、溶液剤、酒精剤、シロップ剤等とすることができる。また、式(I)または式(II)の化合物を原材料に配合することにより種々の飲食品の形態とすることができる。そのような飲食品としては、麺類、粥、リゾット、ゼリー、クッキー、スープ、飲料があげられるが、これらに限定されない。

【0077】

このような食品には他に、賦形剤、着香剤、着色剤、甘味剤、乳化剤、コーティング剤、ビタミンC、抗酸化剤などの薬剤的に許容できる種々の担体や、鉄、マグネシウム、カルシウム等のミネラル、ビタミン類、アルギン酸等の食物繊維のほか各種のタンパク質、脂質、乳糖等の糖類を加えることができる。

【0078】

また、本発明の健康食品に、西洋ニンジン抽出物、イチヨウ葉抽出物、大豆抽出物、甘草抽出物、ザクロ抽出物、ヤムイモ抽出物などを組み合わせることにより、精神的ストレス等から陥る前記各症状への改善効果を有する健康食品を得ることもできる。

【0079】

ドリンク剤は、式(I)または(II)の化合物と水を主成分として混合して調製する。式(I)または(II)の化合物と、水との混合割合は、限定的ではないが、両者の重量比

で、1対1000000が1対1000000000の範囲が適当であるが、好ましくは1対1000000、さらに好ましくは1対1000000が推奨される。

【0080】

健康食品として、式(I)または式(II)の化合物を含有するタブレットを成形するためには、賦型剤および各種の添加剤、例えば、クリーミーパウダー、麦芽糖、セルロース粉末、シュガーエステル、リン酸カリウム、澱粉グリコール酸ナトリウム、焼成カルシウム、ボレー粉、シクロデキストリン、クエン酸マグネシウムなどを添加・混合した後、直接粉末圧縮法で打錠成形することによって製造することができる。

【0081】

本発明の健康食品、飲料の投与量は特に制限されず、投与形態、年齢、体重、症状に応じて適宜選択することができる。

【0082】

本発明の式(I)または(II)の化合物の中樞神経系の作用を評価する方法としては、一般的に使われているスクリーニング試験、すなわち向精神作用の範疇での各種作用や薬効の評価に用いられる動物試験法により評価することができる。たとえば、鎮静作用については、自発運動抑制試験(Hirose, A., Kato, T., Shimizu, H., Tanaka, H., Nakamura, N., Katsube, J., Jpn. J. Pharmacol. 53, 321-329 (1990))、統合失調症治療作用については、メタンフェタミン誘発運動抑制試験(Hirose, A., Kato, T., Shimizu, H., Tanaka, H., Nakamura, N., Katsube, J., Jpn. J. Pharmacol. 53, 321-329 (1990))、抗鬱作用については、強制水泳試験(Porsolt, R.D., Bertin, A., Jalfre, M., Arch. Int. Pharmacodyn. 299, 327-336 (1977))、抗不安作用については、高架式十字迷路テスト(Lister, R.G., Psychopharmacology, 112, 13-20 (1993))、強迫性障害治療作用については、ガラス玉覆い隠し行動試験(Njung'e, K., Hadley, S.L., Pharmacol. Biochem. Behav., 38, 65-67 (1991))、睡眠障害改善作用については、チオペンタール睡眠増強試験(Sukma, M., Chaichamtipyuth, C., Murakami, Y., Tohda, M., Matsumoto, K., Watanabe, H., J. Ethopharmacology, 83, 87-94 (2002))などである。

【0083】

また、従来の薬剤で見られる副作用である、運動協調性の低下やカタレプシー惹起については、ロータロッドテスト(Souri, E., Sharifzadeh, M., Farasam, H., Gharavi, N., J. Pharm. Pharmacol. 51, 853-855 (1999))、カタレプシーテスト(Hirose, A., Kato, T., Shimizu, H., Tanaka, H., Nakamura, N., Katsube, J., Jpn. J. Pharmacol. 53, 321-329 (1990))などの動物試験法により評価することができる。

【実施例】

【0084】

本発明を以下の製造例および実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されない。本発明によるペンジルイソキノリン誘導体およびビスペンジルイソキノリン誘導体には、当業者によれば種々の変更、修飾が可能であるが、これらの変更、修飾も本発明に含まれる。

【0085】

製造例1(ビスペンジルイソキノリン誘導体の抽出)

まず蓮子心(上海葯材公司、中国上海市延安路110号)を水にて十分洗浄後、乾燥する。乾燥体500gを、エタノール1Lを用いて加熱還流処理を3回行った。得られた抽出液を濾別後、減圧下乾燥し、ペーストを約50g得た。得られたペーストの薄層クロマトグラフィー(シリカゲル60F₂₅₄、クロロホルム/メタノール/アンモニア水 90/9/1)のR_f値からビスペンジルイソキノリン誘導体を定量した結果、ネフェリン、リエンシニン、イソリエンシニン、タリフォリンの含量はそれぞれ、0.4%、0.1%、0.1%、0.1%であった。これを以下の実施例において、抽出物1として使用した。

【0086】

製造例2(ビスペンジルイソキノリン誘導体の抽出)

蓮子心を水にて十分洗浄後、乾燥する。乾燥体1200gを熱メタノール2Lを用いて3回抽出処理をした。得られたメタノールエキスを減圧乾固し、水に懸濁後n-ヘキサン、クロロホルムで順次抽出する。このクロロホルム可溶画分を減圧乾固し、得られた固形画分は約8gであった。続けて以下の方法でさらに精製を行った。

【0087】

すなわち、カラム長580mm、カラム径46mm、充填剤としてシリカゲル160gを用いて精製した。溶出はクロロホルム/メタノール混液を溶離液として用いて混合比率を変化させることで分画した。20%メタノール画分として489mg相当の固形分を得た。薄層クロマトグラフィー（シリカゲル60F₂₅₄、クロロホルム/メタノール/アンモニア水 90/9/1）のR_f値からビスベンジルイソキノリン誘導体を定量した結果、ネフェリン、リエンシニン、イソリエンシニンの含量はそれぞれ、4.0%、7.0%、1.8%であった。これを以下の実施例において、抽出物2として使用した。

【0088】

製造例3（ネフェリンの単離）

まず蓮子心を水にて十分洗浄後、乾燥する。乾燥体1200gを熱メタノール2Lを用いて3回抽出処理をした。得られたメタノールエキスを減圧乾固し、水に懸濁後n-ヘキサン、クロロホルムで順次抽出する。このクロロホルム可溶画分を減圧乾固し、得られた固形画分は約8gであった。続けて以下の方法でさらに精製を行った。

【0089】

すなわち、カラム長580mm、カラム径46mm、充填剤としてシリカゲル160gを用いて精製した。溶出はクロロホルム/メタノール混液を溶離液として用いて混合比率を変化させることで分画した。5%メタノール画分として2.16mg相当の固形分を得た。

【0090】

得られた結晶固形物のTLCのR_f値は0.39（シリカゲル60F₂₅₄、クロロホルム：メタノール：アンモニア水 90：9：1）であった。

¹H-NMRにおいて、2個のN-メチル基、3個のメトキシル基および11水素分芳香族水素シグナルが観測され、MS、UV、IRの結果を総合して本化合物は、ネフェリンと同定された。ネフェリンの物性値を以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) (δ 2.49, 2.52 (6H, each s)), (δ 3.51, 3.73, 3.80, 3.81 (12H, each s)), (δ 5.96 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.64 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.5 Hz))

EI-MS m/z: 624 [M]⁺, 503, 206.

UV λ_{max} (MeOH) nm (log ε): 230 sh (4.47), 283 (4.00).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3421, 1612, 1510.

【0091】

製造例4（リエンシニンおよびイソリエンシニンの単離）

製造例3と同様にして、まず蓮子心を水にて十分洗浄後、乾燥する。乾燥体1200gを熱メタノール2Lを用いて3回抽出処理をした。得られたメタノールエキスを減圧乾固し、水に懸濁後n-ヘキサン、クロロホルムで順次抽出する。このクロロホルム可溶画分を減圧乾固し、固形画分8gを得た。これを、カラム長580mm、カラム径46mm、充填剤としてシリカゲル160gを用いて精製した。溶出はクロロホルム/メタノール混液を溶離液として用いて混合比率を変化させることで分画した。20%メタノール溶出画分488.5mgをさらにシリカゲルクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノールで溶出した。7.5%メタノール溶出画分（16.4mg）、10%メタノール溶出画分（40.8mg）、15%メタノール溶出画分（74.9mg）20%メタノール溶出画分（33.0mg）、30%メタノール溶出画分（82.8mg）をそれぞれさらにブリバラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール：水酸化アンモニウム=90：9：1）で分離して、ネフェリン（19.7mg）、粗リエンシニン

(41.5 mg)、粗シリエンシニン (12.5 mg) を得た。これらをそれぞれ同様の
プリパラティブ薄層クロマトグラフィーにより精製し、それぞれリエンシニン (34.1
mg)、イソリエンシニン (8.9 mg) を得た。それぞれの物性値を以下に示す。

【0092】

リエンシニン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ 2.55, 2.59 (6H, each s)), (δ 3.43, 3.84, 3.90 (9H, each s)),
(δ 5.71 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.
69 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.0$ H
z), 7.00 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

SI-MS m/z : 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503, 206.

UV λ_{max} (MeOH) nm ($\log \epsilon$): 228 sh (4.43), 282 (3.96).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3415, 1612, 1514.

【0093】

イソリエンシニン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ 2.39, 2.51 (6H, each s)), (δ 3.74, 3.80, 3.81 (9H, each s),
(δ 6.32 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.49 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.65 (1H,
s), 6.71 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz)
, 6.91 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

CI-MS m/z : 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

UV λ_{max} (MeOH) nm ($\log \epsilon$): 230 sh (4.44), 283 (4.02).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3394, 1611, 1514.

【0094】

製造例5 (N-ノルアルメバピンの合成)

3, 4-ジメトキシフェネチルアミン 4.02 g (22.2 mmol) と p-ヒドロ
キシフェニル酢酸 3.37 g (22.2 mmol) をアルゴン気流下 170℃で1時間
15分間攪拌した。反応液を冷却後、メタノールを加えて析出した結晶を濾取し、アミド
4.29 g を得た。このアミド 4.02 g (12.8 mmol) をアセトニトリル 80 mL
に溶解後、室温でオキシ塩化リン 8.0 mL を滴下し、その後15分間油浴上で加熱
還流した。冷却後溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール 80 mL を加え溶解した。さらに
アンモニア水を加えて pH 7~8 に調整後、 NaBH_4 800 mg を徐々に加え30分
間室温で攪拌した。溶媒を減圧留去後、クロロホルムでアルカロイドを抽出、さらにカ
ラムクロマトグラフィーにより精製し、N-ノルアルメバピン 2.46 g (収率64%)
を得た。物性値を以下に示す。

mp 199-201℃ (MeOH, 塩酸塩). EI-MS m/z 296, 192 (100%). CI-MS m/z 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 200 MHz) 2.76 (2H, brt, $J=6.0$ Hz, H_2-4), 2.86 (1H, dd, $J=14.0, 9$
.0 Hz, H- α), 2.95 (1H, dt, $J=12.5, 6.0$ Hz, H-3), 3.15 (1H, dd, $J=14.0, 4.0$ Hz,
H- α), 3.24 (1H, dt, $J=12.5, 6.0$ Hz, H-3), 3.84, 3.86 (6H, each s, OMe x 2), 4.1
5 (1H, dd, $J=9.0, 4.0$ Hz, H-1), 6.59, 6.66 (2H, each s, H-5, 8), 6.65 (2H, d, $J=$
8.5 Hz, H-11, 13), 7.03 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-10, 14).

【0095】

製造例6 (アルメバピンの合成)

製造例5で得られたN-ノルアルメバピン 1.20 g (4.01 mmol) をメタノ
ール 45 mL に溶解し、ホルマリン 2.22 mL を加えて室温で30分間攪拌後、 NaB
 H_4 890 mg を加えてさらに室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去後クロロホルム
でアルカロイドを抽出し、さらにカラムクロマトグラフィーにより精製してアルメバピン
1.12 g (収率89%) を得た。物性値を以下に示す。

EI-MS m/z 311, 206 (100%). CI-MS m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 300 MHz) 2.52
(3H, s, NMe), 2.62 (1H, m, H-4), 2.74 (1H, dd, $J=13.5, 8.0$ Hz, H- α), 2.78-2.95
(2H, m, H-3, 4), 3.14 (1H, dd, $J=13.5, 5.0$ Hz, H- α), 3.26 (1H, m, H-3), 3.54 (
3H, s, OMe), 3.72 (1H, dd, $J=8.0, 5.0$ Hz, H-1), 3.83 (3H, s, OMe), 5.99, 6.56 (2

n, each 3, n-1, 0), 0.00 (2n, u, j=0.5 n2, n-11, 10), 0.30 (2n, u, j=0.5 n2, n-1, 0, 14).

【0096】

製造例7 (O, O-ジメチルコクラウリンの合成)

3, 4-ジメトキシフェネチルアミン 8.01 g (44.3 mmol) と p-メトキシフェニル酢酸 7.34 g (44.2 mmol) をアルゴン気流下 170℃ で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、メタノールを加えて析出した結晶を濾取し、アミド 12.5 g (収率 86%) を得た。このアミド 5.00 g (15.2 mmol) をアセトニトリル 100 mL に溶解後、室温でオキシ塩化リン 10.0 mL を滴下し、その後 30 分間油浴上で加熱還流した。冷却後溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール 100 mL を加え溶解した。さらにアンモニア水を加えて pH 7~8 に調整後、 NaBH_4 1.52 g を徐々に加え 15 分間室温で攪拌した。溶媒を減圧留去後、クロロホルムでアルカロイドを抽出、さらにカラムクロマトグラフィーにより精製し、O, O-ジメチルコクラウリン 4.43 g (収率 93%) を得た。物性値を以下に示す。

mp 185-187 °C (MeOH, 塩酸塩). EI-MS m/z 313 $[\text{M}]^+$, 192 (100 %). CI-MS m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 300 MHz) 2.69 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$ Hz, H-4), 2.77 (1H, brdt, $J=16.0, 6.0$ Hz, H-4), 2.87 (1H, dd, $J=14.0, 9.0$ Hz, H- α), 2.92 (1H, dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, H-3), 3.15 (1H, dd, $J=14.0, 4.5$ Hz, H- α), 3.21 (1H, dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, H-3), 3.80, 3.81, 3.86 (9H, each s, OMe x 3), 4.11 (1H, dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, H-1), 6.59, 6.62 (2H, each s, H-5, 8), 6.87 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-11, 13), 7.17 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-10, 14).

【0097】

製造例8 (O-メチルアルメバピンの合成)

製造例7で得られたO, O-ジメチルコクラウリン 1.51 g (4.82 mmol) をメタノール 75 mL に溶解し、ホルマリン 3.0 mL を加えて室温で 30 分間攪拌後、 NaBH_4 1.21 g を加えてさらに室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去後クロロホルムでアルカロイドを抽出し、さらにカラムクロマトグラフィーにより精製してO-メチルアルメバピン 1.19 g (収率 75%) を得た。物性値を以下に示す。

EI-MS m/z 326, 206 (100 %). CI-MS m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3 , 300 MHz) 2.53 (3H, s, NMe), 2.59 (1H, m, H-4), 2.75 (1H, dd, $J=13.0, 7.5$ Hz, H- α), 2.74-2.89 (2H, m, H-3, 4), 3.14 (1H, dd, $J=13.0, 5.0$ Hz, H- α), 3.18 (1H, m, H-3), 3.55, 3.77, 3.83 (9H, each s, OMe x 3), 3.67 (1H, dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, H-1), 6.01, 6.55 (2H, each s, H-5, 8), 6.80 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-11, 13), 7.01 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-10, 14).

【0098】

以下の実施例において、腹腔内投与の場合は、抽出物や薬物はすべて生理食塩水に溶解して使用し、投与容量は、すべて生理食塩水溶液 0.1 mL / 10 g マウス体重で投与した。経口投与の場合は、抽出物や薬物はすべて 1% カルボキシメチルセルロース Na 生理食塩水に懸濁して使用し、投与容量は、すべて 1% カルボキシメチルセルロース Na 生理食塩水懸濁液 0.1 mL / 10 g マウス体重で投与した。また、以下の試験例においては、特別の定めのない場合はすべて、体重 25~30 g の雄性 ICR 系マウス (日本 SLC 社製) を使用し、室温 23 ± 1 °C、相対湿度 55 ± 5 %、7 時から 19 時までの 12 時間毎の明暗サイクルの環境下で 3~5 日予備飼育した。また、マウスには水道水および飼料は自由に摂取させた。

【0099】

実施例1 (鎮静作用評価)

マウス 25 匹を 5 匹ずつの 5 群に分け、それぞれに、N-メチルコクラウリン塩酸塩 5 mg / kg (投与群 1-1: 腹腔内投与)、ネフェリン塩酸塩 50 mg / kg (投与群 1-2: 経口投与、投与群 1-3: 腹腔内投与)、リエンシニン塩酸塩 50 mg / kg (投与群 1-4: 経口投与)、および生理食塩水 (陰性対照群 1-1: 腹腔内投与) を

投与した。これらのマウスを用いて、自発運動量測定装置（モノラルインフラ赤外線、ユーロサイエンス社）による試験を実施した。自発運動量の測定は5分毎に60分間行い、各測定時点でのカウント値から判定した。結果を表1に示す。

【0100】

【表1】

表 1

試験群	自発運動量 (カウント)	
	30分間	60分間
投与群1-1 (N-メチルコクラウリン、腹腔内)	250	250
投与群1-2 (ネフェリン、経口)	500	750
投与群1-3 (ネフェリン、腹腔内)	500	760
投与群1-4 (リエンシニン、経口)	600	800
陰性対照群1-1 (生理食塩水、腹腔内)	900	1250

【0101】

以上の結果、経口、腹腔内投与とも明らかな鎮静作用を惹起することが認められた。また、この結果は、ビスベンジルイソキノリン誘導体であるネフェリンやリエンシニンと比較して、ベンジルイソキノリン誘導体であるN-メチルコクラウリンが極めて活性が強いことを示している。

【0102】

同様の試験を、N-ノルアルメバピン 25 mg/kg (投与群1-5、n=6)、O-ジメチルコクラウリン 25 mg/kg (投与群1-6、n=5)、アルメバピン 10 mgおよび25 mg/kg (それぞれ投与群1-7、n=6、および投与群1-8、n=6)、O-メチルアルメバピン 10 mgおよび25 mg/kg (それぞれ投与群1-9、n=6、および投与群1-10、n=6)ならびに生理食塩水 (陰性対照群1-2、n=5) についても、腹腔内投与により行なった。自発運動量の測定は5分毎に60分間行い、各測定時点でのカウント値から有意差検定 (チューキー法) を行なった。結果を表2に示す。

【0103】

表 2

試験群	自発運動量 (カウント)	
	30分間	60分間
投与群1-5 (N-ノルアルメパビン)	792.0* ± 71.8	1049** ± 85.5
投与群1-6 (O, O-ジメチルコクラウリン)	723.4* ± 68.6	1091** ± 188.8
投与群1-7 (アルメパビン)	699.3** ± 126.6	1107** ± 135.1
投与群1-8 (アルメパビン)	260.0** ± 56.15	524.0** ± 149.3
投与群1-9 (O-メチルアルメパビン)	708.0** ± 85.5	1114** ± 158.6
投与群1-10 (O-メチルアルメパビン)	214.3** ± 14.6	321.3** ± 30.3
陰性対照群1-2 (生理食塩水)	1098 ± 44.7	1769 ± 115.8

* p<0.05

** p<0.01

【 0 1 0 4 】

いずれの投与群も対照群に対し有意な自発運動の抑制を示した。

【 0 1 0 5 】

実施例2 (睡眠増強作用評価)

チオペンタール睡眠に対する各種化合物の作用を検討した。チオペンタールを生理食塩水に溶解し60mg/kgをマウスに腹腔内投与した。ネフェリン塩酸塩 50mg/kg (投与群2-1、n=9)、イソリエンシニン塩酸塩 50mg/kg (投与群2-2、n=9)、蓮子心抽出物2100mg/kg (投与群2-3、n=9)、生理食塩水のみ (陰性対照群、n=6)、またはジアゼパム 1mg/kg (陽性対照群、n=9)をチオペンタール投与の15分前にマウスに腹腔内投与した。チオペンタール投与後、マウスの正向反射が消失した時間を睡眠発現時間とし、正向反射回復時間を覚醒時間として睡眠持続時間を算出した。結果を表3に示す。

【 0 1 0 6 】

【表3】

表 3

試験群	睡眠持続時間 (分)
投与群2-1 (ネフェリン)	100
投与群2-2 (イソリエンシニン)	120
投与群2-3 (抽出物2)	150
陽性対照群 (ジアゼパム)	130
陰性対照群 (生理食塩水)	20

【 0 1 0 7 】

以上の結果が明らかなように、メタンフェタミンによる自発運動亢進に対するネフェリンによる抑制効果を判定した。

【0108】

実施例3（統合失調症における精神興奮への作用評価）

ネフェリンを用いて、メタンフェタミンによる自発運動亢進に対するネフェリンによる抑制効果を判定した。

【0109】

マウス15匹を各群5匹の3群に分け、それぞれネフェリン塩酸塩 50mg/kg（投与群3-1）、100mg/kg（投与群3-2）および生理食塩水のみ（陰性対照群）を腹腔内投与した。投与15分後に、メタンフェタミン（1mg/kg）を投与した。メタンフェタミン投与後、マウスを1匹ずつポリカーボネート製の透明ケージ（22.5cm×33.8cm×14.0cm）に入れ、60分間のマウスの自発運動量を、自発運動測定装置（モデルNS-AS01、ニューロサイエンス社製）により測定した。

【0110】

結果を自発運動量のカウントとして表4に示す。

【0111】

【表4】

表 4

試験群	自発運動量（カウント）
投与群3-1（ネフェリン 50mg）	2600
投与群3-2（ネフェリン100mg）	1800
陰性対照群（生理食塩水）	3300

【0112】

以上の結果から明らかなように、ネフェリンには、対照群と比較して明らかなメタンフェタミンによる自発運動量亢進に対する抑制作用が認められ、このことから、ネフェリンは、統合失調症における精神興奮に有効であることが確認された。

【0113】

実施例4（抗鬱作用評価）

強制水泳試験をボルソルトらの方法に準拠して行なった。すなわち、直径10cm、高さ25cmの円筒系ガラス水槽に水（水温23℃）を10cm入れ、そこに試験マウスを入れて強制水泳試験を行なった。14匹のマウスを各群7匹の2群に分け、それぞれネフェリン塩酸塩 100mg/kg（投与群4-1）または生理食塩水（陰性対照群4-1）を腹腔内投与した。投与後、15分および30分後に強制水泳を試行させ、6分間における不動時間を測定した。

【0114】

結果を各群7匹の平均値として表5に示す。

【0115】

表 5

試験群	不動時間 (秒)	
	15分後	30分後
投与群 4-1 (ネフェリン)	165	170
陰性対照群 4-1 (生理食塩水)	265	250

【0116】

陰性対照群と比較して、投与群では不動時間に有意な短縮が認められた。強制水泳試験は抗鬱薬の薬効評価に広く使用されており、このことから、ネフェリンに抗鬱作用があることが確認された。

【0117】

同様の試験を、アルメパビン 25 mg/kg (投与群 4-2、n=7)、O-メチルアルメパビン 25 mg/kg (投与群 4-3、n=6) および生理食塩水 (陰性対照群 4-2、n=5) についても、腹腔内投与により行なった。有意差検定はダネット法により行なった。結果を表 6 に示す。

【0118】

【表 6】

表 6

試験群	15分後の不動時間(秒)
投与群 4-2 (アルメパビン)	174.5** ± 13.48
投与群 4-3 (O-メチルアルメパビン)	152.0** ± 14.35
陰性対照群 4-2 (生理食塩水)	225.4 ± 9.6

** $p < 0.01$

【0119】

表 6 に示すように、いずれの投与群も対照群に対し有意に不動時間を短縮した。

【0120】

実施例 5 (抗不安作用評価)

高架式十字迷路としては、2本の壁無し走行路と2本の壁あり走行路が十字に直交しているマウス用高架式十字迷路 (ニューロサイエンス社製) を使用した。中央のプラットホーム上にマウスの頭が壁無し走行路に向くように置き、試験マウスが、5分間に、両走行路に侵入した回数、壁無し走行路における滞在時間を測定した。結果は全侵入回数に対する壁無し走行路に侵入した回数の%および試験時間に対する壁無し走行路における滞在時間の%で評価した。

【0121】

ネフェリン塩酸塩 100 mg/kg (投与群 5-1、n=5)、蓮子心抽出物 2 の塩酸塩 100 mg/kg (投与群 5-2、n=5) または生理食塩水 (陰性対照群、n=5) をそれぞれ腹腔内に投与したマウスを用いて、投与 30 分後に測定した。

【0122】

結果を表 7 に示す。

【表 7】

表 7

試験群	滞在時間 (%)	侵入回数 (%)
投与群 5-1 (ネフェリン)	33	70
投与群 5-2 (抽出物 1)	19	58
陰性対照群 (生理食塩水)	13	47

【 0 1 2 4 】

以上の結果から、全ての投与群で壁無し走行路へ侵入した回数と滞在時間について陰性対照群に比べ有意な増加が認められた。この成績はネフェリンが抗不安作用を有することを示した結果である。

【 0 1 2 5 】

実施例 6 (強迫性障害治療作用評価)

ガラス玉覆い隠し行動は、実施例 3 記載の透明ケージの中に飼育用木屑 (ベータチップ) (オリエンタル酵母社製) を深さ 5 cm になるよう敷き詰め、ガラス玉 (直径 1.5 cm) 20 個を均等に並べた。

【 0 1 2 6 】

マウス 21 匹を 7 匹ずつの 3 群に分け、それぞれに、ネフェリン塩酸塩 25 mg/kg (投与群 6-1)、50 mg/kg (投与群 6-2) および生理食塩水 (陰性対照群) を腹腔内投与した。投与 15 分後にマウスをケージに入れ、10 分毎に木屑で覆い隠されていないガラス玉の個数を目視にて数えた。なお、判定基準としては、ケージを上方から観察した際にガラス玉表面の 2/3 以上が埋もれているものは埋もれたガラス玉としてカウントした。

【 0 1 2 7 】

7 匹の平均値で、結果を表 8 に示す。

【 0 1 2 8 】

【表 8】

表 8

試験群	木屑で覆い隠されたガラス玉の数 (個)		
	10分後	20分後	30分後
投与群 6-1 (ネフェリン)	4	7	10
投与群 6-2 (ネフェリン)	3	6	9
陰性対照群 (生理食塩水)	13	15	17

【 0 1 2 9 】

陰性対照群と比較して、全ての投与群で隠したガラス玉の数は有意に少なかった。この試験成績と強迫性障害治療効果は良く相関することから、ネフェリンは強迫性障害治療薬として応用できることが確認された。

【 0 1 3 0 】

ネフェリン塩酸塩 25 mg/kg (投与群 7-1、n=6)、リエンシニン塩酸塩 25 mg/kg (投与群、n=6)、および生理食塩水 (陰性対照群、n=6) とジアゼパム 5 mg/kg (陽性対照群、n=6) を腹腔内に投与したマウスを用いて、ロータロッド装置 (UGO BASILE 社、イタリア) と自発運動量測定装置 (モデル NS-A S01、ニューロサイエンス社) による試験を実施した。ロータロッドテストは、薬物投与 15 分後に 8 rpm で回転する直径 4 cm の回転棒の上に乗せ、回転棒上で動物が落下せずに、留まっていられるか否かを 3 分間測定した。3 分間の測定中に回転棒から落下した個体を「運動協調性障害作用あり」と判定した。なお、試験当日に試験に先立ち 3 分間のプレテストを実施し、落下しない個体を選別して試験に用いた。また、自発運動量の測定は 5 分毎に 60 分間行い、各測定時点でのカウント値から有意差検定 (チューキー法) をした。

【0131】

結果を表 9 に示す。

【0132】

【表 9】

表 9

試験群	落下した個体数 (匹)	運動量有意差検定
投与群 7-1 (ネフェリン)	0	P<0.01
投与群 7-2 (リエンシニン)	0	減少傾向
陽性対照群 (ジアゼパム)	5	P<0.005
陰性対照群 (生理食塩水)	0	—

【0133】

この結果は、全ての投与群が、筋弛緩作用や運動協調性障害の副作用を発現しないで鎮静作用を引き起こすことが明らかになった。

【0134】

実施例 8 (カタレブシー評価)

蓮子心の抽出物 1 塩酸塩 200 mg/kg (投与群 8-1、n=6) および抽出物 2 塩酸塩 100 mg/kg (投与群 8-2、n=6)、ネフェリン 100 mg/kg (投与群 8-3、n=6)、アルメバピン 25 mg/kg (投与群 8-4、n=5) ならびに O-メチルアルメバピン 25 mg (投与群 8-5、n=5) を用いて、カタレブシーテストを行った。ただし投与群 1 においては、マウスに通常の飼料の代わりに蓮子心の抽出物 1 を飼料に 10% 添加混合した物を与えた。

【0135】

投与群 1 以外のマウスには、薬物をそれぞれ腹腔内に投与した。投与 15 分後、飼育中に適宜に高さ 5.5 cm の棒にマウスを掴ませ、30 秒間、姿勢を保持した各 6 匹中のマウスの匹数 (* / 6 で表示する) のカタレブシー陽性度を評価した。

【0136】

対照例としては、生理食塩水 (陰性対照群、n=5) および薬剤 ハロペリドール 1 mg/kg (陽性対照群、n=5) をそれぞれ用いた。

【0137】

その結果、陰性対照群で (0 / 5)、投与群 8-1 ~ 8-3 で (0 / 6)、投与群 8-4 および 8-5 で (0 / 5)、陽性対照群では (6 / 6) のカタレブシー発現であった。すなわち投与群ではカタレブシー惹起は認められなかった。

【 0 1 3 9 】

この結果は、投与群が錐体外路障害の副作用を発現していないことを示している。

【 0 1 3 9 】

実施例 9（製剤例）

（イ）タブレットの製造例：

ネフェリン 4 g にオリゴ糖 400 g、リン酸カルシウム 30 g、蔗糖脂肪酸エステル 170 g を加え、V 型混合機で 20 分間混合した後、ロータリープレスで 800 kgf/cm² で加圧成形し、1 錠 100 mg の錠剤を作成した。

（ロ）ドリンク剤の製造例：

ネフェリン 0.1 g、ジャスミン茶の煎じ液 20 g を水 970 cc に溶解し、濾過した。

（ハ）カプセル剤の製造例：

ネフェリン 2 g をボールミルで平均粒径を約 100 ミクロンに破砕したものに乳糖 50 g を良く混合し、これをゼラチンカプセル化することによりカプセル剤を製造した。

（ニ）散剤の製造例：

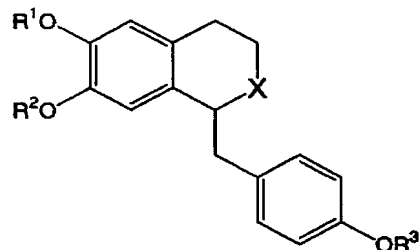
ネフェリン 2 g と西洋人参抽出液 20 g、ひまし油 10 g、ハイビスワコー（和光純薬製）5 g を混合した。これを回転ディスク上に滴下することで直径約 30 ミクロンの散剤を得た。

【要約】

【課題】 長期に服用しても安全な向精神薬、特には統合失調症、鬱病、不安障害、気分不安定、躁状態、てんかんおよび睡眠障害よりなる群から選択される少なくとも1つの症状を予防および／または軽減する作用、および／または鎮静作用を有する向精神薬ならびに健康食品を提供する。

【解決手段】 一般式（I）：

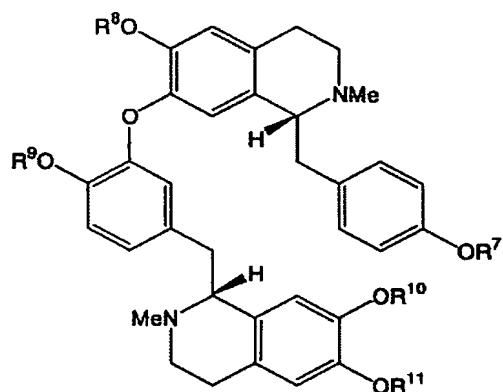
【化1】



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXは、特定の基である）

で表わされるベンジルイソキノリン誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を含有する向精神薬および健康食品、ならびに一般式（II）：

【化2】



（式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は特定の基である）

で表わされるビスベンジルイソキノリン誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を含有する向精神薬および健康食品。

【選択図】 なし

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 2 2 7 2 2 7
受付番号	5 0 4 0 1 3 1 1 1 7 8
書類名	特許願
担当官	笹川 友子 9 4 8 2
作成日	平成 1 6 年 9 月 1 5 日

<訂正内容 1>

訂正ドキュメント

書誌

訂正原因

職権による訂正

訂正メモ

出願人の住所の記載に誤記がありましたので、職権により訂正しました。

訂正前内容

【特許出願人】

【住所又は居所】 京都府宇治市槇島町園場 8 0 - 4

【氏名又は名称】 中島 宏

訂正後内容

【特許出願人】

【住所又は居所】 京都府宇治市槇島町園場 8 0 - 4

【氏名又は名称】 中島 宏

【書類名】	予祝補正書
【整理番号】	JP-14715
【提出日】	平成16年 9月 8日
【あて先】	特許庁長官 小川 洋 殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2004-227227
【補正をする者】	
【識別番号】	504297032
【氏名又は名称】	中島 宏
【代理人】	
【識別番号】	100065226
【弁理士】	
【氏名又は名称】	朝日奈 宗太
【電話番号】	06-6943-8922
【手続補正1】	
【補正対象書類名】	特許願
【補正対象項目名】	提出物件の目録
【補正方法】	追加
【補正の内容】	
【提出物件の目録】	
【包括委任状番号】	0412700

3 0 0 0 6 5 8 2 2

20000821

新規登録

大阪府大阪市北区西天満2丁目3番14号 西宝西天満ビル1F

株式会社中国伝統医学教育センター

5 0 4 2 9 7 0 3 2

20040803

新規登録

京都府宇治市槇島町園場80-4

中島 宏

5 0 4 2 9 7 0 3 2

20040917

住所変更

京都府宇治市槇島町園場80-4

中島 宏

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/013950

International filing date: 29 July 2005 (29.07.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-227227
Filing date: 03 August 2004 (03.08.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 09 September 2005 (09.09.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse